

Travail du Laboratoire du D^r DUFOUR, médecin
de l'hôpital Broussais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1917

THÈSE

N^o

17

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Yves LE HELLO

Né à Lamballe, le 15 décembre 1889

**Les Modifications
de Coagulabilité du sang dans les états
anaphylactiques
Utilisation de l'Anaphylaxie passive
dans un but anti-hémorragique**

Président : M. ROGER, professeur

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS
27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE
PARIS 1917

17

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Laboratoire du D^r DUFOUR, médecin
de l'hôpital Broussais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1917

THÈSE

N°

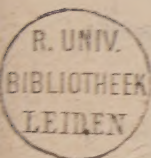
POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Yves LE HELLO

Né à Lamballe, le 15 décembre 1889



Les Modifications

de Coagulabilité du sang dans les états
anaphylactiques

Utilisation de l'Anaphylaxie passive
dans un but anti-hémorragique

Président : M. ROGER, professeur

A. MALOINE & FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

PARIS 1917

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

ASSESEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	AUGUSTE BROCA
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL
Pathologie chirurgicale	TEISSIER
Anatomie pathologique	LEJARS
Histologie	PIERRE MARIE
Opérations et appareils	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	N.
Thérapeutique	POUCHET
Hygiène	N.
Médecine légale	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	LETULLE
	ROGER
	DEBOVE
	LANDOUZY
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Clinique médicale	N.
Maladies des enfants	GAUCHER
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DEJERINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DELBET
Clinique des maladies du système nerveux	QUENU
Clinique chirurgicale	N.
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DR LAPPERSONNI
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

*Dont le labeur incessant fut
toujours pour moi un vivant
exemple, toute ma gratitude,
mon admiration et ma profonde
affection.*

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE TANT REGRETTÉE

A MON FRÈRE

*Qui actuellement mène la vie si
dure des tranchées de première
ligne, mes encouragements et ma
très grande affection.*

A TOUS MES AMIS

A TOUTES LES SYMPATHIES RENCONTRÉES

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUCHOT

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui, ami de ma famille, dirigea
mes premiers pas dans les études
médicales.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN

MONSIEUR LE DOCTEUR DEMELIN

MONSIEUR LE DOCTEUR LESAGE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT

MONSIEUR LE DOCTEUR PAPILLON

MONSIEUR LE DOCTEUR SAINTON

MONSIEUR LE DOCTEUR BENSAUDE

MONSIEUR LE DOCTEUR LECÈNE

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE

MONSIEUR LE DOCTEUR OCKINZIC

MONSIEUR LE DOCTEUR FIESSINGER

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERGE

ET MONSIEUR LE DOCTEUR DESMAREST

*Pour le bienveillant accueil qu'ils
nous ont fait dans leurs services.*

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR LÉON LABBÉ

DE NOTRE MAÎTRE LE DOCTEUR LAUNOIS

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR DUFOUR

A qui nous devons non seulement l'éducation clinique, mais aussi la grande éducation morale du médecin.

« Je vous remercie de tout cœur, mon cher maître, de m'avoir témoigné votre confiance en me permettant de travailler si longtemps sous votre direction. »

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Doyen de la Faculté de Médecine

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, le témoignage de notre profonde admiration.

Les Modifications de Coagulabilité du sang dans les états anaphylactiques

Utilisation de l'Anaphylaxie passive dans un but anti-hémorragique

Le 5 juin 1914, notre maître le Dr Dufour, médecin de l'hôpital Broussais, apportait à la Société médicale des Hôpitaux, l'observation d'une malade de son service atteinte de purpura hémorragique, chez qui, il avait eu l'occasion de constater l'arrêt d'hémorragies rebelles coïncidant avec l'apparition d'accidents de choc anaphylactique.

Cette observation rapporte que chez cette malade, des épistaxis, des hémorragies gingivales et utérines abondantes, duraient depuis treize jours. Le corps était couvert de larges plaques ecchymotiques et l'état général était des plus alarmants.

Le traitement, tant avant l'entrée à l'hôpital que depuis le séjour dans le service, avait épuisé les moyens anti-hémorragiques les plus variés : injections d'ergotine, chlorure de calcium à l'intérieur, puis injections d'émétine, de pituitrine, et enfin, de sérum anti-diphthérique.

Ces divers moyens semblaient devoir rester sans effet lorsque brusquement, le soir du dix-septième jour, la température s'élevait à 40 degrés ; bientôt apparaissait une énorme tuméfaction douloureuse

au niveau des dernières piqûres de sérum anti-diphtérique, puis un érythème généralisé.

Concurremment les épistaxis, les hémorragies gingivales et utérines s'arrêtaient.

Cinq jours plus tard, les hémorragies reprenant, quoique moins abondantes, on injectait de nouveau à petites doses du sérum anti-diphtérique: une nouvelle réaction locale ne tardait pas à se produire, la température remontait, l'éruption urticarienne réapparaissait. En même temps, comme la première fois, les hémorragies s'arrêtaient et cette fois définitivement.

A ce résumé de l'observation présentée par M. Dufour avec le Dr Crow, de Chicago, il nous reste à ajouter que la coagulabilité sanguine au cours des accidents de choc anaphylactique fut trouvée très nettement augmentée par rapport à la normale, fait qui explique l'arrêt des hémorragies.

Ainsi, à la suite d'injections de sérum anti-diphtérique pratiquées dans un but anti-hémorragique, deux fois, la malade avait présenté localement le phénomène d'Arthus, puis un choc anaphylactique général. Deux fois les hémorragies s'étaient arrêtées, et on avait constaté l'hypercoagulabilité du sang. Ces faits nouveaux du plus haut intérêt firent entrevoir à M. Dufour la possibilité d'utiliser la production des états anaphylactiques dans un but anti-hémorragique thérapeutique.

Mais pour obtenir un effet curatif immédiat, comme cela est nécessaire dans les hémorragies, il

ne s'agissait pas de développer directement chez les malades un état anaphylactique par des injections successives de sérum. Les données classiques nous apprennent en effet que la sensibilisation anaphylactique demande un certain temps d'incubation pour se produire. Il fallait songer à transmettre directement aux malades l'anaphylaxie passive, par injection d'un sérum d'animal anaphylactisé.

M. Dufour fit préparer des lapins dans ce but, et le 19 juin 1914 (9), publiait avec son interne, M. Legras et M. le Dr Crow, de Chicago, deux observations où ils rapportaient avoir réussi à arrêter des hémorragies intestinales chez des typhiques au début, en leur injectant du sérum de lapin anaphylactisé.

Ces intéressantes recherches furent interrompues par la guerre. Notre malheureux ami Legras fut emporté à la fin de 1914 par une terrible maladie ; M. le Dr Crow ayant dû lui-même regagner l'Amérique, notre maître M. Dufour nous a prié de reprendre sous sa direction les recherches commencées.

Frappés par l'hypercoagulabilité à peu près constante observée chez nos malades anaphylactisés passivement, nous avons été amenés à les comparer aux modifications de la coagulabilité du sang dans les états anaphylactiques que nous avons pu provoquer directement chez l'animal, et ceux que nous avons pu observer chez l'homme. Rien n'était plus intéressant pour nous, que de les comparer également aux modifications apportées à la coagulabilité

du sang par les injections de sérums hétérogènes habituellement faites depuis quelques années dans un but anti-hémorragique.

Des observations, et des résultats expérimentaux dont l'exposé fera l'objet de ce travail, nous pensons qu'il y a quelques conclusions intéressantes à tirer.

Pour toutes les mensurations de la coagulabilité sanguine, nous avons employé d'une façon uniforme, et dans les mêmes conditions, le procédé de Hayem, préférant cette méthode simple aux méthodes plus compliquées, en raison de la rapidité des renseignements qu'elle donne, et afin d'obtenir des résultats parfaitement comparables entre eux : éprouvette de 2 centimètres de diamètre, température du laboratoire 15 à 17 degrés ; prélèvement de 2 centimètres cubes de sang dans deux éprouvettes. Le temps est noté pour chacune d'elles de l'instant où tombe la première goutte, au moment où l'on peut retourner complètement l'éprouvette sans que le sang coule sur les parois. La première dans laquelle le sang est coagulé, est celle qui sert à noter le temps de coagulation.

Par ce procédé, le temps normal de coagulation chez l'homme, la prise de sang étant faite dans la veine, oscille entre quinze et vingt-deux minutes (sans que ces chiffres n'aient d'ailleurs rien d'absolu).

Pour le lapin, dans les mêmes conditions ; la prise de sang étant intra-veineuse on trouve habituellement sept à huit minutes de temps de coagulation.

Il en est sensiblement de même chez le cobaye.

Dans un certain nombre de cas, nous avons eu recours également pour l'homme, à la recherche du temps de saignement au lobule de l'oreille. Piqûre du lobule avec un vaccino-style, légère pression pour amener la première goutte. Les gouttes sont épon-gées ensuite toutes les trente secondes jusqu'à arrêt spontané de la petite hémorragie. Le temps est noté de la première goutte apparue à l'arrêt complet : il est normalement de quatre à cinq minutes.

Ces procédés sans être d'une sensibilité absolue, sont reconnus, surtout le procédé de Hayem, comme largement suffisants, pour se faire une idée nette des différences bien accusées dans les temps de coa-gulation. Pour de plus amples développements, nous renvoyons à la thèse de M. Marcel Bloch (thèse de Paris, 1914).

Y a-t-il constamment hypercoagulabilité du sang dans l'anaphylaxie ?

« Au cours des états anaphylactiques, nous dit M. Charles Richet dans son livre sur l'anaphylaxie (16), le sang subit certainement des modifications chimiques importantes ; mais elles nous sont inconnues. Nous ne pouvons connaître que les changements morphologiques ».

Ces changements morphologiques résident avant tout dans des troubles de la coagulation sanguine, et des modifications de la formule leucocytaire.

« On sait, écrivent MM. Widal, P. Abrami et Et. Brissaud (23), que les états anaphylactiques s'accompagnent constamment de trois symptômes vasculo-sanguins, qui en représentent comme les stigmates essentiels : la chute rapide de la pression artérielle, la leucopénie extrême, avec inversion de la formule leucocytaire, les troubles de la coagulation sanguine. »

Pour rester dans un domaine strictement général il conviendrait de dire : les modifications de la pression artérielle, les modifications de la formule leucocytaire, les troubles de la coagulation sanguine. Ainsi

énoncée, cette règle confirmée par MM. Arthus (2), Charles Richet (16), Bield et Krauss (4), Besredka, est un fait établi, incontesté.

La chute de la pression artérielle est généralement admise, mais sur les modifications de la formule leucocytaire, les avis sont partagés. Pour ce qui est des modifications de la coagulation sanguine, l'accord est encore plus éloigné d'être fait, et nous voyons apparaître de nombreuses divergences d'opinion.

« Ces troubles, écrivent encore MM. Widal, P. Abrami et Et. Brissaud (23), représentent un stygmate hématologique constamment observé au cours des états anaphylactiques. A la suite, soit des injections déchaînantes, soit des injections premières d'albumines hétérogènes, effectuées à dose suffisante, la coagulation du sang est profondément altérée. On peut constater soit son incoagulabilité plus ou moins complète, soit au contraire son hypercoagulabilité ?

Ces auteurs, considérant la crise d'hémoglobinurie paroxystique comme un phénomène de choc auto-anaphylactique, notent d'une façon constante l'hypercoagulabilité du sang.

— Friedberger (10), au cours d'expériences sur l'anaphylaxie, et en particulier sur son anaphylotoxine, note un retard de la coagulabilité du sang.

— Bield et Krauss (4), ont également noté la diminution de coagulabilité du sang, allant, disent-ils, jusqu'à l'incoagulabilité.

— De Waele (20), admet trois stades dans les modifications du sang au cours de l'anaphylaxie : un

premier stade thromboplastique plus ou moins court, suivi d'une sécrétion d'antithrombine amenant momentanément, dans un second stade, l'hypocoagulabilité du sang, puis dans un troisième stade, l'action thromboplastique l'emportant de nouveau, il y aurait hypercoagulabilité du sang.

« La sécrétion de l'antithrombine, nous dit cet auteur, diminue toujours la coagulabilité, mais tantôt plus, tantôt moins, car elle varie d'après les substances. Elle ne correspond toutefois pas toujours à l'intensité de l'action thromboplastique. »

— Nous trouvons d'autre part dans un travail de M. Pardi (14) sur la façon de se comporter des plaquettes dans l'anaphylaxie, la phrase suivante qui semble nettement conclure dans le sens d'une action thromboplastique : « d'après les présentes recherches, il est pleinement démontré que le poison anaphylactique provoque la formation rapide de thrombus de plaquettes ; c'est pourquoi il est permis de croire que entre ce fait et les phénomènes morbides, il existe un étroit rapport de cause à effet. La constatation de ces faits, dans les vaisseaux pulmonaires, peut en effet nous expliquer clairement l'apparition des troubles respiratoires et de l'emphysème pulmonaire dans l'anaphylaxie ».

M. Marcel Bloch, étudiant dans sa thèse (3) les effets des diverses substances hétérogènes essayées en injections, pour amener l'hypercoagulabilité du sang, semble craindre de façon toute particulière, la production accidentelle d'un choc anaphylactique,

qui pourrait aller à l'encontre, dit-il, du but désiré. S'appuyant sans doute sur certaines des opinions que nous venons de signaler. M. Marcel Bloch redoute, au cours du choc anaphylactique, l'incoagulabilité du sang. Et il rapporte avoir observé à la suite d'injections de sérum antidiphtérique, au cours d'une diphtérie chez un enfant de trois ans, des accidents anaphylactiques graves, s'accompagnant de vastes plaques ecchymotiques et d'une éruption purpurique.

« Nous n'avons pas eu le temps, dit-il, de pratiquer la recherche des indices coagulants au cours du même choc, mais nous les aurions selon toute vraisemblance abaissés à l'extrême. »

Nous regrettons que M. Marcel Bloch n'ait pas vérifié cette simple hypothèse, car il nous aurait fourni un renseignement précieux.

En somme, nous ne pouvons que signaler comme elles se présentent, ces opinions diverses et contradictoires : elles sont basées le plus souvent sur des constatations presque fortuites au cours d'études expérimentales très dissemblables et l'on peut dire, que rien de définitif et d'absolu n'est encore acquis sur la coagulabilité sanguine dans l'anaphylaxie.

Dans une question aussi complexe que l'anaphylaxie, faut-il nous étonner de ces divergences d'opinion, de ces résultats si dissemblables dans un même état morbide. Il y a encore dans l'anaphylaxie beaucoup d'inconnu, et comme le fait remarquer M. E. Roux dans la préface du livre récent de

M. Besredka, « la multitude des publications a apporté quelque confusion dans la matière » (2 bis).

Nous avons nous-même obtenu dans un certain nombre de cas, des résultats contradictoires en provoquant l'anaphylaxie avec la même substance et dans des conditions identiques. M. P. Nolf ne nous apprend-il pas que selon que l'injection d'albumine hétérogène est faite rapidement ou lentement dans une veine, on obtient une hypocoagulabilité ou une hypercoagulabilité du sang ; que toute injection faite dans le tissu cellulaire ou le péritoine, agissant comme une injection intraveineuse lente, tend à augmenter la coagulabilité du sang.

On voit à quoi peuvent tenir les variations dans les résultats expérimentaux dans une telle question.

D'ailleurs il ne semble pas que l'on puisse considérer l'anaphylaxie comme un phénomène morbide absolument uniforme, et semblable à lui-même dans toutes ses manifestations et dans tous les cas. Nombreux sont les degrés dans les manifestations perceptibles par les moyens d'investigation dont nous disposons. Pourquoi l'anaphylaxie, spécifique en principe pour chaque substance susceptible de la provoquer, n'amènerait-elle pas dans chaque cas particulier des modifications différentes de l'organisme, et spécialement du sang. C'est évidemment une simple hypothèse, mais c'est ce que semblent prouver les divergences d'opinion des auteurs d'après leurs résultats expérimentaux.

Désireux de nous faire une opinion personnelle,

nous avons provoqué, selon les notions indiquées par M. Besredka dans son livre, des accidents anaphylactiques chez un certain nombre de cobayes. Nous avons employé dans ce but, d'abord le sérum anti-diphtérique, puis le blanc d'œuf dilué. Ayant noté la coagulation de nos animaux par prise de sang dans la veine jugulaire, avant toute injection, nous avons noté ensuite leur temps de coagulation en pleins accidents de choc anaphylactique.

En outre, nous avons eu l'occasion de noter également les modifications de la coagulabilité sanguine au cours de quelques états anaphylactiques chez un certain nombre de malades.

Les cobayes ont été soumis aux injections anaphylactisantes par séries de quatre, avec un cobaye témoin.

1° Avant toute injection, prise de sang dans la veine jugulaire pour noter la coagulation du sang de chaque animal ;

2° Aussitôt après, injection sensibilisante intrapéritonéale = 1/4 centimètre cube de sérum anti-diphtérique (ou de blanc d'œuf dilué pour la troisième série) ;

3° Injection déchainante, treize à vingt et un jours après = 1/4 centimètre cube de sérum anti-diphtérique intraveineux (ou de blanc d'œuf dilué pour la troisième série) ;

4° Les accidents présentés par l'animal à la suite de cette injection déchainante sont notés avec soin. L'animal est saigné en pleins accidents pour noter le temps de coagulation ;

5° Le cobaye témoin n'a pas reçu d'injection sensibilisante. Il reçoit en même temps que les 4 autres une injection intra-

veineuse de 1/4 de centimètre cube de sérum ou de blanc d'œuf. Il est également sacrifié pour noter le temps de coagulation.

Première série. — Quatre cobayes, un cobaye témoin

Injection déchainante, vingt et un jours après l'injection sensibilisante

Cobayes	Coagulation avant toute injection	Accidents anaphylactiques présentés par l'animal	Coagulation en pleins accidents
I	7 1/2	Inquiétude immédiate de l'animal qui bientôt s'affaisse dans un coin de la cage. La respiration est haletante. Il se traîne car le train postérieur est paralysé. Au bout de 15' environ il tombe tout à fait sur le côté et présente des convulsions. Il est saigné à ce moment.	2 1/2
II	8'	Animal inquiet, immobile, mouvements respiratoires précipités. Ne réagit pas aux excitations. Tombe sur le côté, et semble devoir mourir sans convulsions. Saignée à ce moment, 25' après l'injection déchainante.	4'
III	7'	Présente une mobilité anormale pendant quelques instants, puis se pelotonne dans un coin de la cage. Choc peu accusé. Au bout d'une demi-heure environ, l'animal ne semblant pas devoir être autrement incommodé, est sacrifié.	5'
IV	5'	Animal un peu inquiet, étonné, respiration rapide, réagit peu aux excitations. Ne semble pas extrêmement touché. On le saigne au bout d'une heure.	6 1/2
Témoin	8'	Nullement incommodé par l'unique injection intraveineuse. Sacrifié une heure après.	8'

Deuxième série. — Quatre cobayes, un cobaye témoin

Injection déchainante 16 jours après l'injection sensibilisante.

Cobayes	Coagulation avant toute injection	Accidents anaphylactiques présentés par l'animal	Coagulation en pleins accidents
I	8'	Accidents très nets. L'animal se pelotonne aussitôt dans un coin, la respiration est très rapide. Il tombe sur le côté, se relève plusieurs fois, puis retombe, bientôt pour ne plus se relever. 20' après l'injection déchainante, saignée.	3 1/2
II	6'	Accidents analogues quoique un peu moins accusés. L'animal est pris de frissons. Il reste affaissé dans un coin de sa cage. Saignée au bout de 30' environ.	2'
III	8'	Accidents sévères. Affaissement immédiat. L'animal se traîne. Le train postérieur est paralysé. Au bout de 12' il tombe sur le côté, les pattes présentent des mouvements convulsifs. A ce moment il est sacrifié.	12'
IV	9'	L'animal ne semble nullement incommodé et ne semble faire aucun phénomène de choc. Il est saigné au bout d'une heure.	4'
Témoin	7'	Nullement malade Saigné une heure après.	8'

Troisième série. — Quatre cobaye, un cobaye témoin

Anaphylaxie déterminée par le blanc d'œuf dilué, injection déchainante et sensibilisante aux mêmes doses que pour le sérum anti-diphthérique. — Injection déchainante le quinzième jour.

Cobayes	Coagulation avant toute injection	Accidents anaphylactiques présentés par l'animal	Coagulation en pleins accidents
I	8'	Dans les cinq minutes qui suivent l'injection sensibilisante, l'animal qui semblait inquiet, tombe sur le côté et présente des convulsions. Il est saigné au bout de 10'.	2'1/2
II	7'	Accidents moins brusques et moins sévères, mais bien accusés. L'animal présente des frissons, et s'affaisse, perdant ses urines. La respiration d'abord accélérée devient lente et difficile. Saignée au bout de 25'.	2'
III	9'	Accidents légers, simple diminution de réaction aux excitations. Respiration rapide. Saignée au bout d'une heure.	7'
IV	5'1/2	L'animal présente d'abord une mobilité anormale, puis s'affaisse dans un coin de la cage. Des accidents plus accusés ne survenant pas il est sacrifié au bout d'une heure.	4'
Témoin	6'	Semble nettement malade après l'injection unique de blanc d'œuf dilué et reste blotti dans un coin de la cage. Il est saigné une heure après.	5'

A ces trois séries de résultats expérimentaux, nous pouvons ajouter que les lapins, qui, comme nous le décrirons tout à l'heure, ont été anaphylactisés activement pour utiliser leur sérum en vue de transmettre aux malades l'anaphylaxie passive, nous ont montré lors de leur saignée, une coagulabilité presque toujours augmentée, en tout cas jamais diminuée.

Il en a été de même chez les cobayes qui nous ont servi à éprouver le degré d'anaphylaxie de nos lapins sensibilisés.

Voici enfin, chez quelques malades ayant présenté des accidents anaphylactiques, les modifications que nous avons pu observer par la recherche des temps de coagulation au cours de ces accidents.

I. — Mme L..., surveillante de l'assistance publique, subit au cours d'une angine diphtérique, plusieurs injections de sérum antidiphtérique. Nous avons eu l'occasion d'examiner cette malade plusieurs jours après ces injections, en pleine période d'accidents anaphylactiques : éruption urticaire intense, généralisée, angine rouge, douleurs articulaires très marquées.

Une prise de sang faite à ce moment, nous a montré une coagulation se faisant en dix minutes par la méthode de Hayem, ce qui est plutôt inférieur à la normale.

II. — Mme M..., entre à l'hôpital pour une angine douteuse, avec stomatite.

A son entrée et avant tout traitement, sa coagulation se fait en dix-sept minutes.

La malade reçoit 10 centimètres cubes de sérum anti-diph-térique en injection sous-cutanée.

Le lendemain sa coagulation se fait en dix-neuf minutes. Ce même jour, elle reçoit de nouveau 10 centimètres cubes de sérum anti-diph-térique en injection sous-cutanée.

Le lendemain sa coagulation se fait en trente-cinq minutes.

La malade sort de l'hôpital guérie de son angine, le huitième jour.

Le neuvième jour, elle revient avec une éruption urtica-rienne intense, angine rouge, douleurs articulaires, fièvre.

Une prise de sang montre que la coagulation se fait en huit minutes.

III. — Mme L..., éthylique avérée avec névrites.

(Chez cette malade nous avons cherché à provoquer expérimentalement l'anaphylaxie).

Une prise de sang avant toute injection, nous a montré la coagulation se faisant en dix-sept minutes. Temps de saignement à l'oreille, quatre minutes et demie.

Nous injectons 5 centimètres cubes de sérum antidiph-térique.

Quatre heures après, la coagulation se fait en quinze minutes ; temps de saignement à l'oreille, cinq minutes.

Nous injectons de nouveau 5 centimètres cubes de sérum anti-diph-térique.

Le lendemain la coagulation se fait en quinze minutes ; temps de saignement à l'oreille, cinq minutes.

Le deuxième jour après ces injections, il se produit une éruption urticarienne intense et généralisée avec élévation de la température.

Une prise de sang nous montre alors que la coagulation se

fait en six minutes ; temps de saignement à l'oreille, deux minutes.

Le lendemain, l'éruption sérique ayant diminué, mais des douleurs articulaires étant apparues, nous faisons une nouvelle prise de sang qui nous montre une coagulation en huit minutes ; temps de saignement à l'oreille, deux minutes.

IV. — Mme D..., se présente à l'hôpital dix jours après deux injections successives de sérum anti-diphtérique faites en ville par le médecin traitant, pour angine douteuse.

Cette malade est en pleins accidents anaphylactiques : grandes plaques ecchymotiques, tuméfaction de paupières, douleurs articulaires vives.

Nous faisons une prise de sang, la coagulation se fait en douze minutes, ce qui est encore plutôt inférieur à la normale.

V. — Mme B..., dont la coagulation avant toute injection se fait en vingt-quatre minutes, reçoit en injection sous-cutanée 5 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique.

Le lendemain nouvelle injection de 5 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique.

Quatre heures après, coagulation en vingt-deux minutes.

Dix jours plus tard, la malade reçoit en injection sous-cutanée 5 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique.

Quatre heures après, la coagulation se fait en sept minutes et le lendemain matin en neuf minutes.

Cette malade, chez qui nous avons ainsi cherché à provoquer des accidents anaphylactiques, n'a présenté aucun accident apparent, à part une élévation de température correspondant au stade d'hypercoagulabilité.

VI. — Mme L..., dont la coagulation se fait en trente-sept minutes avant toute injection, reçoit en injection sous-cutanée, 5 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique.

Le lendemain, nouvelle injection de 5 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique.

Quatre heures après, coagulation en trente-trois minutes.

Treize jours après, cette malade reçoit une nouvelle injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique.

Quatre heures après sa coagulation se fait en trente-deux minutes.

Le lendemain elle se fait encore en trente minutes.

Mais, le soir de ce jour la malade fait une éruption en grandes plaques érythémateuses sur tout le corps; une élévation de température, et quelques douleurs articulaires. La coagulation se fait alors en huit minutes.

Le lendemain elle se fait encore en dix minutes et demie.

VII. — Le jeune P., à qui nous avons également pratiqué une série d'injections dans un but expérimental, nous montre avant toute infection une coagulation se faisant en vingt et une minutes.

Il reçoit en injection sous-cutanée 5 centimètres cubes de sérum anti-diphtérique.

Le lendemain une nouvelle injection de 5 centimètres cubes.

Quatre heures après, sa coagulation se fait en vingt-cinq minutes.

Douze jours après ce malade reçoit une nouvelle injection de sérum anti-diphtérique de 5 centimètres cubes sous-cutanés. Dans la soirée se produisent des vomissements, une indis-

position très nette, avec fréquence du pouls et élévation de la température.

La coagulation se fait alors en cinquante-deux minutes.

Le lendemain elle se fait encore en trente minutes.

Nous avons des contradictions, dans nos résultats.

Le cobaye n° 4 de la première série, qui, il est vrai a présenté des accidents fort peu accusés, a montré une coagulabilité plutôt retardée au cours du choc anaphylactique.

Le cobaye n° 3 de la seconde série, qui a présenté des accidents anaphylactiques très nets, a montré une coagulation très retardée.

Enfin, un de nos malades, le jeune P... chez qui nous avons provoqué des accidents anaphylactiques dans un but expérimental, nous a montré au cours de ces accidents, une coagulabilité très retardée.

Pourtant, ce ne sont là que des exceptions. Et, du fait que nous avons observé dans tous les autres cas une hypercoagulabilité très nette, avec état rapidement gélatiniforme du sang prélevé, nous pensons pouvoir conclure que dans l'anaphylaxie sérique, la coagulabilité du sang est presque toujours augmentée, et souvent très augmentée.

Nous avons vu qu'il en a été de même chez nos cobayes pour l'anaphylaxie au blanc d'œuf.

Ce qui ne veut pas dire, nous le répétons, que dans d'autres états anaphylactiques, et dans l'anaphylaxie par d'autres sérums, ou d'autres substances, il ne

puisse y avoir des troubles sensiblement différents de la coagulation sanguine.

Pour répondre à cette question, il faudrait étudier la coagulabilité du sang dans l'anaphylaxie par toutes les substances susceptibles de la provoquer, et nous savons que le nombre de ces substances est presque infini.

II

Si la coagulabilité du sang est bien le plus souvent augmentée au cours des états anaphylactiques, il est possible d'en attendre des effets hémostatiques. Ce fut la pensée immédiate de notre maître, M. Dufour, devant les phénomènes présentés par la malade dont nous avons résumé l'observation en manière d'introduction à ce travail.

Mais si l'on veut demander à l'anaphylaxie de provoquer de modifications sanguines rapides, en vue d'arrêter des hémorragies graves, il faut, cela va sans dire, que l'anaphylaxie puisse être déchaînée d'une façon pour ainsi dire immédiate chez les malades.

La possibilité d'anaphylactiser passivement un sujet par l'injection du sérum d'un animal anaphylactisé, est un fait bien connu, absolument établi par les travaux de V. Pirquet et Schick, de Nicolle (12), de M. Ch. Richet (16), de Gay et Southard (11), de Otto (13) de Doerr (5).

Dans son livre tout récent sur *l'Anaphylaxie et l'antianaphylaxie* (2 bis), M. Besredka résume ainsi les choses, de la façon la plus claire : « Nous savons que pour sensibiliser, que ce soit avec du sérum, avec du lait, ou avec du blanc d'œuf, il suffit d'injec-

ter en un point quelconque de l'organisme, une petite quantité de l'une de ces substances. On attend ensuite huit jours, l'expérience ayant montré que c'est là le délai minimum pour l'apparition de l'état anaphylactique.

Mais, il existe un autre moyen de créer l'état d'hyper-sensibilité, un moyen aussi sûr et extrêmement rapide: nous voulons parler de l'anaphylaxie passive. Tout comme l'immunité passive, cette anaphylaxie est conférée à l'animal neuf, à la faveur des anticorps fabriqués par un autre animal anaphylactisé activement.

On injecte à un lapin, deux ou trois fois, à plusieurs jours d'intervalle, du sérum, du lait, ou toute autre substance pour laquelle on veut obtenir la sensibilisation. Ces injections sont faites indifféremment sous la peau, dans le péritoine, ou dans les veines. Six jours après la dernière injection on saigne le lapin, et on récolte son sérum. Il suffit dans la majorité des cas d'en injecter 1 centimètre cube à un cobaye neuf pour que celui-ci devienne d'emblée, presque instantanément, hypersensible à la substance qui avait été injectée au lapin fournisseur du sérum.

En injectant un sujet avec le sérum d'un animal anaphylactisé, « on place donc immédiatement, dit M. Dufour, le sujet injecté, dans un état humoral qu'il faudrait plusieurs jours pour obtenir, si l'on avait dû le préparer directement par des injections successives de sérum de cheval, anti-diphtérique par exemple. »

Alors que le cobaye est l'animal de choix pour l'étude du choc anaphylactique, le réactif en quelque sorte de l'anaphylaxie, le lapin, chez qui on détermine plus difficilement des accidents généraux, est parfaitement apte à produire dans son sérum des principes anaphylactisants. C'est à son sérum que conseillent de s'adresser les expérimentateurs, dans le but de provoquer l'anaphylaxie passive, (Doerr, Ch. Richet, Besredka.)

Rien d'ailleurs n'est plus facile que de pratiquer chez cet animal les injections intraveineuses sensibilisantes dans la veine marginale de l'oreille, et rien n'est plus facile que de le saigner aseptiquement et complètement dans la carotide. Ce sont encore des raisons qui ne sont pas étrangères au choix de cet animal pour la préparation des sérums dans les laboratoires.

Selon les indications fournies en 1914 par M. Besredka les premiers lapins ont été sensibilisés de la façon suivante : ils ont reçu en injection intraveineuse.

1 ^{er} jour.....	5 cmc. de sérum anti-diphtérique	
2 ^e jour.....	10 cmc.	—
3 ^e jour.....	15 cmc.	—

Aprêt deux jours, puis reprise

6 ^e jour.....	5 cmc.	—
7 ^e jour.....	10 cmc.	—
8 ^e jour.....	15 cmc.	—

Ces doses sont certainement un peu fortes, ainsi qu'il a été reconnu dans la suite par M. Besredka

qui a montré « que pour sensibiliser vite et bien, c'est aux doses faibles que l'on a intérêt à s'adresser. »

Dans les cas où l'on a recours aux doses fortes l'état anaphylactique se développe beaucoup plus tardivement qu'avec les doses faibles. C'est sans doute pour cette raison, que le sérum des premiers lapins préparés, saignés de façon trop hâtive (treize jours après la première injection), n'avaient pas permis de déterminer chez le cobaye le choc anaphylactique, preuve de la bonne sensibilisation des lapins.

Dans la suite, nous nous sommes conformé à la règle de ne jamais saigner nos lapins avant le vingt et unième jour après la première injection, puis nous avons réduit les doses injectées, puis nous avons enfin réduit le nombre des injections sensibilisantes.

A partir du vingt et unième jour, souvent ce jour exactement nous saignons nos lapins complètement, dans la carotide, avec toutes les précautions d'asepsie nécessaire. Leur sang fournit en général un caillot bien rétractile. Le sérum est recueilli dans des ampoules de verre ensuite scellées à la lampe, et s'il est destiné à être conservé, est additionné 0,3 o/o d'acide phénique. La quantité moyenne de sérum fournie par chaque lapin est de 25 à 35 centimètres cubes.

L'idéal serait évidemment, pour chaque lapin mis en état d'anaphylaxie active, de vérifier la réalité de la sensibilisation par transmission de l'anaphylaxie au cobaye et détermination du choc anaphylactique chez cet animal.

Tous nos lapins ayant été sensibilisés dans les mêmes conditions, nous nous sommes contenté de le faire pour quelques-uns de temps à autre, au fur et à mesure de leur préparation, et surtout, chaque fois que nous avons fait une réduction, soit des doses injectées, soit du nombre des injections sensibilisantes. Dans ce but, nous injectons dans le péritoine d'un cobaye neuf 1 centimètre cube du sérum de notre lapin sensibilisé. Trois heures après, nous injectons avec précaution dans la veine jugulaire 1/2 centimètre cube de sérum anti-diphthérique : injection d'épreuve intraveineuse considérée comme la plus sévère avec la voie intra-cérébrale, par M. Besredka. Dans presque tous les cas où nous avons soumis le sérum de nos lapins à l'épreuve, nous avons vu dans ces conditions se produire chez le cobaye des accidents de choc anaphylactique bien accusés (inquiétude de l'animal, accélération respiratoire, affaissement de l'animal avec souvent paralysie du train postérieur, perte des urines, et parfois convulsions. Nous avons dit que nous profitons de l'apparition de ces accidents bien caractérisés pour saigner le cobaye et étudier la coagulabilité de son sang, que nous avons le plus souvent dans ce cas trouvée augmentée).

Mais dans d'autres cas notre épreuve s'est montrée beaucoup moins concluante, le cobaye ne présentant que quelques phénomènes d'épuisement momentané, avec accélération respiratoire.

Enfin dans d'autres cas l'épreuve s'est montrée tout à fait négative.

Cependant, d'une façon sensiblement uniforme, le sérum de tous nos lapins anaphylactisés, a amené chez les malades soumis à l'épreuve, une augmentation de la coagulabilité du sang. Le sérum des premiers lapins préparés par M. Dufour et ses élèves (lapins saignés treize jours après la première injection), avait donné des résultats négatifs à l'injection intra-cérébrale ; et pourtant, le sérum de ces lapins, injecté à petite dose chez des typhiques au début, avait réussi à arrêter des hémorragies intestinales et à augmenter d'une façon intense la coagulabilité du sang.

Dans les cas où l'injection d'épreuve au cobaye s'est montrée négative, il faut penser que le temps d'incubation n'a pas été suffisant chez les lapins injectés, pour le développement complet de l'état anaphylactique.

M. Ch. Richet, nous dit dans son livre : « Otto, qui a si bien étudié l'anaphylaxie passive, admet qu'après qu'un cobaye a été sensibilisé, il y a succession de trois périodes caractérisées comme il suit :

1° L'animal n'est pas anaphylactisé, et ne transmet pas l'anaphylaxie passive ;

2° Il n'y a pas encore d'anaphylaxie, mais le sang transmet déjà l'anaphylaxie passive ;

3° L'animal est anaphylactisé, et son sang peut transmettre l'anaphylaxie passive ».

Dans les cas où le sérum de nos lapins sensibilisés a donné des résultats négatifs à l'injection d'épreuve au cobaye, tout en donnant des modifications importantes du sang chez les malades injectés, nous sommes en droit de penser que l'anaphylaxie de nos lapins n'en était qu'un deuxième stade ci-dessus indiqué.

Et si les cobayes n'ont pas réagi à l'injection d'épreuve ce doit être selon l'hypothèse de M. Ch. Richet parce que les animaux ayant reçu du sérum provenant d'animaux non anaphylactisés encore, mais transmettant déjà l'anaphylaxie passive, ne peuvent réagir à l'injection déchainante qu'après une certaine période d'incubation.

Chez nos lapins anaphylactisés activement, le sang, avons nous dit, a montré lors de la saignée une coagulabilité généralement augmentée, en tout cas, jamais diminuée.

Afin d'éprouver les modifications de coagulabilité, apportée au sang chez l'homme par le fait d'être mis en état d'anaphylaxie passive, nous avons pratiqué chez une série de malades des injections de sérum de nos lapins sensibilisés. Ces recherches ont été effectuées en plusieurs mois, afin que les résultats portent sur le sérum d'un assez grand nombre de lapins. Trente animaux au moins ont été sensibilisés par nous dans ce but, et une partie de leur sérum était également employée à mesure aux fins thérapeutiques.

. Le temps de coagulation du sang de nos malades

soumis à l'épreuve, a été noté avant toute injection puis dans les heures suivantes, par le procédé de l'éprouvette, toujours dans les conditions déjà indiquées. Nous avons fait varier les doses injectées afin de nous rendre compte de la dose produisant l'effet maximum.

Pour une grande partie de ces épreuves, nous avons également eu recours à la recherche du temps de saignement à l'oreille.

**Injections de sérum des lapins sensibilisés
à des malades**

(Injection sous-cutanée ou intra-musculaire, dans la fesse)

1 ^{re} prise de sang avant toute injection Coagulation	Temps de saignement à l'oreille	Quantité de sérum injecté immédia- tement après	2 ^e prise 3 h. après Coagula- tion	Temps de saignement à l'oreille
17'		5 cm ³	11'	
45'		5 cm ³	33'	
50'		5 cm ³	22'	
28'		5 cm ³	32'	
54'		5 cm ³	36'	
23'		5 cm ³	16'	
24'		5 cm ³	16'	
51'	4' 1/2	5 cm ³	18'	3'
36'	5'	5 cm ³	24'	4'
43'	6'	5 cm ³	22'	4'
41'	5' 1/2	5 cm ³	27'	4' 1/2
40'	6'	5 cm ³	32'	4'
32'	4'	5 cm ³	46'	4'
19'	4' 1/2	5 cm ³	8'	3'
20'	3' 1/2	5 cm ³	16'	2' 1/2
26'	5' 1/2	5 cm ³	17'	4'
15'		5 cm ³	17'	
17'		5 cm ³	12'	
19'		5 cm ³	23'	
23'		5 cm ³	14'	
24'		5 cm ³	16'	
27'		5 cm ³	20'	
39'		5 cm ³	30'	
14'	4' 1/2	10 cm ³	6'	2'
22'	3'	10 cm ³	12'	3'
33'	5'	10 cm ³	20'	4'

La lecture de ces résultats montre nettement que nous avons obtenu, à part exceptions rares, et presque indépendamment des doses injectées, une hypercoagulabilité manifeste du sang, correspondant à la période d'anaphylactisation passive chez les sujets injectés.

Dans plusieurs cas, nous avons au bout de quelques heures injecté une petite dose de sérum anti-diphtérique, avec l'arrière-pensée de provoquer un choc anaphylactique, et de rechercher si au moment de ce choc, la coagulabilité ne subirait pas des modifications plus profondes encore.

Nous n'avons pas observé dans ces conditions la production de choc anaphylactique important, et la coagulabilité restait augmentée dans les mêmes proportions qu'après la seule injection de sérum de lapin anaphylactisé. D'ailleurs, comme on nous l'eût objecté avec raison, la recherche et la production d'un choc anaphylactique est une faute, en raison de la gravité qu'un tel accident pourrait occasionnellement présenter.

Voici enfin, résumées, et tirées pour ainsi dire, au hasard de notre cahier de laboratoire, quelques observations de malades chez qui l'injection de notre sérum préparé, a donné des résultats intéressants.

I. — Mme M..., âgée de trente-huit ans, entre dans le service du Dr Desmarest le 2 juin 1917.

Cette malade est opérée le 16 juillet au matin (opération de Wertheim pour néoplasme du col, et salpingite double.

Dans la soirée se produit une hémorragie post-opératoire inquiétante.

La malade reçoit une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de sérum de lapin préparé.

Dans les heures qui suivent, l'hémorragie s'arrête complètement pour ne pas se reproduire.

II. — Mlle D... est opérée dans le service du Dr Desmarest le 14 juin 1917, pour appendicite.

Dans la soirée il se fait par les drains une hémorragie post opératoire assez abondante.

Le malade reçoit en injection sous-cutanée 5 centimètres cubes de sérum de lapin préparé.

L'hémorragie s'arrête dans la nuit.

Le lendemain soir une nouvelle hémorragie survenant on injecte de nouveau 5 centimètres cubes du même sérum.

L'hémorragie s'arrête très rapidement, définitivement.

III. — Mme P... se présente à l'hôpital avec une hémorragie gingivale rebelle, à la suite d'une morsure. Elle saigne, nous raconte-t-elle, depuis au moins dix heures, sans arrêt, malgré un tamponnement. Elle reçoit à son arrivée une injection sous-cutanée de sérum de lapin préparé : 10 centimètres cubes.

Nous revoyons la malade deux heures exactement après l'injection ; l'hémorragie est complètement et définitivement arrêtée.

(Nous n'avons relevé chez cette malade aucun antécédent hémophylique).

IV. — Mme M... se présente à la consultation de garde avec une épistaxis abondante qui dure depuis la veille au

soir ; malgré un tamponnement antérieur fait par le médecin en ville, le sang coule incessamment dans la gorge et la malade crache le sang de façon incessante.

Elle reçoit en injection sous-cutanée 10 centimètres cubes de sérum de lapin préparé et nous renouvelons le tamponnement antérieur.

L'hémorragie, nous dit le lendemain la malade, s'est arrêtée « presque aussitôt » après l'injection. Nous enlevons le tamponnement : l'hémorragie est définitivement arrêtée.

V. — Le jeune C... est opéré le 6 mai 1917 pour des végétations adénoïdes.

Une hémorragie abondante se produit après l'opération et ne s'arrête pas complètement malgré des lavages répétés à l'eau oxygénée. Le médecin recommande à la mère de continuer ces lavages chez elle. Mais, dans l'après-midi l'hémorragie, loin de s'arrêter, devenant plus abondante, la mère ramène l'enfant à l'hôpital.

Nous le voyons à ce moment et nous lui faisons une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes de sérum de lapin préparé.

La mère ramène son enfant chez elle, et le lendemain vient nous annoncer que l'hémorragie s'est arrêtée presque aussitôt après notre injection.

VI. — M. Ch., malade de notre service, présente pendant plusieurs jours de suite des hémoptysies semblant en rapport avec une poussée congestive, sur des lésions bien nettes de bacilliose au second degré.

Le malade reçoit en injection sous-cutanée 10 centimètres

cubes de sérum de lapin préparé : dans la soirée les hémoptysies diminuent, puis s'arrêtent.

Quelque jours plus tard, se produit une nouvelle poussée, de nouvelles hémoptysies surviennent.

Nous réinjectons 10 centimètres cubes du même sérum qui amène l'arrêt des hémoptysies.

Le malade n'a présenté dans la suite, à part quelques crachats hémoptoïques, aucune hémoptysie, et nous avons eu la bonne fortune de lui permettre de quitter l'hôpital tout à fait amélioré.

VII. — M. G..., soldat réformé, présente depuis plusieurs jours des hémoptysies très abondantes, avec état général inquiétant.

Il reçoit à deux reprise différentes pour le remonter, des injections de 250 centimètres cubes de sérum physiologique.

Des injections d'émétine, une potion au chlorure de calcium, etc, sont impuissantes à arrêter les hémoptysies.

Nous lui injectons alors 10 centimètres cubes de sérum de lapin préparé en injection sous-cutanée,

L'hémoptysie s'arrête complètement en quelques heures.

Le malade dont les lésions sont très avancées reste évidemment dans un état grave.

Les deux observations rapportées par M. Dufour et ses élèves le 3 juillet 1914 à la Société médicale des Hôpitaux (9) montraient déjà comment le sérum de lapin anaphylactisé par des injections sensibilisantes successives, avait pu amener chez deux typhiques l'arrêt immédiat et complet d'hémorragies, coïnci-

dant avec une très grande augmentation de la coagulabilité du sang.

Pourtant dans ces deux premières observations cliniques, le sérum de lapin sensibilisé n'avait été injecté qu'à toute petite dose, 3 centimètres cubes. en injection sous-cutanée.

Jointes aux résultats expérimentaux que nous avons rapportés ci-dessus, ces observations, montrent d'une manière incontestable que, ainsi que M. Dufour l'avait dit lors des premières observations publiées, il est possible d'attendre des effets hémostatiques de l'anaphylactisation passive.

Notre expérience est peut-être encore un peu courte pour que nous puissions déclarer cette méthode, supérieure aux autres moyens anti-hémorragiques utilisés jusqu'ici. Nous pensons cependant que l'étude mérite d'en être poussée plus à fond. Il faudrait pour en juger la valeur d'une manière absolue, l'employer sur une vaste échelle, l'observer dans de nombreux cas. La difficulté est de préparer ce sérum en quantité suffisante pour pouvoir le mettre à la disposition des médecins désireux d'en faire l'expérience.

Dans une revue générale sur les moyens hémostatiques employés en clinique (*Presse médicale*, 12 août 1915). M. P.-E. Weil rappelle les premiers résultats publiés par M. Dufour avec MM. Legras et Crow : avec une longue expérience, dit-il, sur des cas cliniques bien étudiés, il conviendrait d'expérimenter la méthode chez de grands hémophyles familiaux, chez des chiens peptonisés, et des lapins hirudinisés. »

Nous n'avons pas pensé que l'essai de la méthode chez des sujets dont la coagulabilité est aussi profondément et définitivement modifiée, que chez les grands hémophyles, ou chez des animaux dont la coagulation est troublée par des moyens chimiques, pût apporter une réponse définitive à la question.

Chez deux hémophyles avérés, nous n'avons réussi par l'injection du sérum de nos lapins sensibilisés, à apporter aucune modification très notable de la coagulabilité du sang. L'un des deux malades, eut même une coagulabilité encore plus retardée dans les heures qui suivirent l'injection.

Forts au contraire de ce que nous avons constaté à la suite de l'injection de ce sérum chez des sujets sensiblement normaux, nous ne doutons pas d'avoir entre les mains un moyen hémostatique sérieux.

III

C'est un fait, admis depuis longtemps, que l'injection dans l'organisme d'albumines hétérogènes, soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée, est susceptible de provoquer des modifications de la coagulabilité du sang chez le sujet injecté.

La tendance à l'hypercoagulabilité semble avoir été généralement admise « l'action thromboplastique, dit H. de Wac̃le (21) est même générale, et commune à toutes les substances introduites dans le sang. »

A condition, ajoute Nolf, comme nous l'avons vu, que l'injection de la substance hétérogène soit faite lentement, l'injection rapide produisant au contraire l'incoagulabilité plus ou moins complète.

Partant de ce principe, à l'instigation de M. P-E. Weil, les injections sous-cutanées de sérums hétérogènes sont, depuis plusieurs années employées contre les hémorragies. L'injection intraveineuse, même très lente, de sérums d'animaux, à l'homme, est considérée comme une pratique éminemment dangereuse pour M. Besredka, et doit être rejetée.

Tous les sérums, quels qu'ils soient, même le sérum humain, ont pu en principe être employés

dans un but hémostatique, mais pratiquement, le plus souvent employé est celui que l'on a toujours sous la main, à savoir, le sérum de cheval, soit antidiphthérique, soit anti-tétanique.

Dans nos recherches sur les effets de l'anaphylactisation passive quant à la coagulabilité du sang, nous nous sommes demandé tout d'abord, et cette objection n'eût pas manqué de nous être faite, si ce n'était pas simplement l'injection de sérum hétérogène (sérum de lapin anaphylactisé par le sérum antidiphthérique) qui provoquait l'hypercoagulabilité du sang.

Pour répondre à cette question, nous avons soumis des séries de malades, à l'épreuve, d'une part du sérum antidiphthérique, d'autre part, du sérum de lapin neuf, en injectant ces sérums aux mêmes doses que pour le sérum des lapins sensibilisés.

Nous relevons sur notre cahier de laboratoire deux séries de résultats obtenus avec ces sérums.

Injections de sérum antidiphtérique à des malades

*Injection sous-cutanée ou intra-musculaire
dans la fesse*

1 ^{re} prise de sang avant toute injection Coagulation	Temps de saignement à l'oreille	Quantité injectée aus- sitôt après la première prise	2 ^e prise 3 h. après Coagula- tion	Temps de saignement à l'oreille
1 h. 24		5 cmc.	2' 1/2	
28'		5 cmc.	2 h. 7	
35'	4'	5 cmc.	32'	4'
25'	3'	5 cmc.	34'	3' 1/2
18'	3'	5 cmc.	23'	2' 1/2
22'	3'	5 cmc.	20'	3'
37'	3'	5 cmc.	19'	2' 1/2
57'	3' 1/2	5 cmc.	35'	3'
17' 1/2	4'	5 cmc.	64'	6' 1/2
56'	2' 1/2	5 cmc.	15'	2' 1/2
39'		5 cmc.	1 h. 27	
25'		5 cmc.	41'	
65'		5 cmc.	22'	
18' 1/2		5 cmc.	78'	
30'		5 cmc.	18'	
28'		5 cmc.	20'	
22'	3'	10 cmc.	24'	3' 1/2
30'	3' 1/2	10 cmc.	24'	3' 1/2
38'	3'	10 cmc.	27'	3'
33'	4'	10 cmc.	31'	4'
17'	2' 1/2	10 cmc.	15'	3'
14'	2'	10 cmc.	9'	2'
21'	3'	20 cmc.	19'	3'
26'	3' 1/2	20 cmc.	27'	4'
18'	3'	20 cmc.	23'	3'

Injections de sérum de lapin normal à des malades

*Injection sous-cutanée ou intra-musculaire
dans la fesse*

1 ^{re} prise desang avant toute injection Coagulation	Temps de saignement à l'oreille	Quantité injectée im- médiatement après la pre- mière prise	2 ^e prise 3 h. après Coagula- tion	Temps de saignement à l'oreille
30'		5 cmc.	63'	
65'		5 cmc.	78'	
37'		5 cmc.	38'	
42'		5 cmc.	47'	
14'	5'	5 cmc.	14' 1/2	6'
40'	5' 1/2	5 cmc.	35'	4' 1/2
22'	4'	5 cmc.	42'	5'
18'	3'	5 cmc.	17'	3'
12'	1' 1/2	5 cmc.	18'	3'
22'	4'	5 cmc.	29'	4'
23'	3' 1/2	5 cmc.	19'	3'
21'	3' 1/2	5 cmc.	28'	4' 1/2
28'	3'	5 cmc.	49'	6' 1/2
56'	4' 1/2	5 cmc.	64'	6'
19'	3'	5 cmc.	22'	3'
29'	3' 1/2	5 cmc.	26'	4'
47'	4'	5 cmc.	45'	4'
36'	3'	5 cmc.	43'	3' 1/2
27'	3' 1/2	10 cmc.	28'	3'
22'	2'	10 cmc.	21'	2' 1/2
25'	3'	20 cmc.	28'	3'
28'	2' 1/2	20 cmc.	26'	3'

Nous voyons, que non seulement, à la suite des injections de ces sérums d'animaux, nous n'avons pas obtenu chez l'homme d'augmentation de la coagulabilité du sang, mais encore dans de nombreux cas, nous avons vu se produire une hypo-coagulabilité manifeste.

Etant donné l'emploi habituel de l'injection sous-cutanée de sérum de cheval, depuis plusieurs années, contre les hémorragies ; étant donné les résultats excellents signalés par M. P.-E. Weil dans l'hémophilie, et les bons résultats signalés par beaucoup d'auteurs dans les hémorragies en général, nous avouons que cette constatation nous a quelque peu déconcertés.

Ayant alors entrepris la lecture des travaux publiés à ce point de vue, nous n'avons pas tardé à trouver des réflexions en tout point semblables aux nôtres.

Nous donnons la parole à M. Marcel Bloch, dans sa thèse de 1914, page 203. « Malgré les bons résultats thérapeutiques que nous avons obtenus chez plusieurs malades (hémoptysies, épistaxis, ménorragies, purpura), après injection sous-cutanée (nous n'avons pas pratiqué l'injection intraveineuse) de sérum dans l'organisme, quelle que fût la dose et la répétition des doses injectées, nous n'avons pu constater dans les heures où les jours qui suivirent, de modification des indices coagulants.

L'action du sérum, même suffisante thérapeutiquement, n'amène donc pas de perturbation de la

coagulabilité persistante, perceptible à nos moyens actuels. »

Nous nous associons absolument à ces observations, et nous pensons que s'il peut y avoir arrêt des hémorragies, sans augmentation de la coagulabilité du sang, c'est qu'il y a encore dans cette question beaucoup d'inconnu.

De l'étude que nous avons faite, de la coagulabilité du sang chez l'homme après les injections sous-cutanées de sérum de cheval (anti-diphtérique) et de lapin, d'une part, de sérum de lapin anaphylactisé d'autre part, nous sommes amené à conclure avec M. Dufour : que les premières injections de sérum animal n'amènent pas le plus souvent de modification perceptible de la coagulabilité du sang dans les heures qui suivent l'injection qu'elles amènent souvent au contraire une hypocoagulabilité, et que ce n'est qu'au moment où se révèlent les états anaphylactiques ou les signes de maladie du sérum, que l'on peut voir apparaître spontanément d'une façon perceptible l'hypercoagulabilité.

M. Dufour avait déjà conclu dans ce sens lors de sa communication du 3 juillet 1914, à la Société médicale des Hôpitaux.

Il serait fort intéressant de savoir, si, dans les cas où l'injection simple de sérum hétérogène (cheval le plus souvent) semble avoir un effet hémostatique rapide, ce n'est pas précisément qu'il s'est développé dans le sérum du malade des accidents anaphylactiques latents et torpides, mais presque immé

diats, par suite de sa sensibilisation ancienne (ingestion de viande de cheval par exemple, ou injection ancienne de sérum anti-diphthérique ou anti-tétanique).



CONCLUSIONS

I. — Tous les auteurs s'accordent à reconnaître un trouble marqué de la coagulabilité du sang au cours des états anaphylactiques. Bien que les avis soient partagés, nous pensons pouvoir affirmer que l'hypercoagulabilité sanguine est presque la règle.

Cette constatation laisse logiquement entrevoir la possibilité d'appliquer la production de cet état humoral particulier au traitement des hémorragies.

II. — Pour développer utilement dans ce sens un état anaphylactique chez les malades, nous devons recourir à l'anaphylaxie passive. En effet, il faut un certain temps d'incubation pour que se produise la sensibilisation directe des sujets par le sérum et l'anaphylaxie active n'est pas susceptible d'être utilisée dans un but anti-hémorragique d'urgence.

III. — Nous avons montré que les malades mis en état d'anaphylaxie passive, ont présenté dans les heures qui ont suivi l'injection sensibilisante, une

hypercoagulabilité manifeste du sang. Cliniquement, cette hypercoagulabilité s'est traduite par l'arrêt d'un certain nombre d'hémorragies.

IV. — Réciproquement, nous avons recherché l'efficacité anti-hémorragique que l'on tend volontiers à accorder actuellement aux injections de sérums hétérogènes (sérum de cheval, anti-diphtérique, anti-tétanique, sérum de lapin normal).

Nous ne voulons pas contester les résultats cliniques signalés, et qui sont presque devenus classiques, mais personnellement, nos recherches expérimentales — modestes il est vrai — ont plutôt tendu à nous montrer à la suite de ces injections, une absence de modifications, quelquefois même une diminution de la coagulabilité sanguine. Ainsi donc les résultats cliniques ne concorderaient nullement avec les constatations expérimentales. C'est là un phénomène dont nous ne nous expliquons pas la cause, et dont l'étude mériterait d'être reprise.

V. — Les résultats expérimentaux et cliniques que nous apportons, semblent donner une valeur indéniable à l'action anti-hémorragique de la méthode d'anaphylactisation passive. Nous avons décrit avec détails le mode fort simple de préparation des sérums « anaphylactisants ». Cette préparation pourra être répétée facilement dans les laboratoires et même subir, sans doute, avec le temps, certains perfectionnements. Nous ne doutons pas que ce

sérum est destiné à rendre des services dans le traitement des hémorragies, et que des observations ultérieures viendront confirmer les résultats pleinement satisfaisants que nous avons pu constater depuis que nous l'expérimentons.

Vu : le Président de la thèse

ROGER

Vu le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. *Arthus*. — La séro-anaphylaxie du chien (Comptes rendus de l'Académie des sciences, séance du 13 avril 1909, p. 999, et Semaine médicale, 1909, p. 212).
2. — La séro-anaphylaxie du lapin (Archives internation. de physiol., 1909, VII, 471-526 et 1910, IX, 156-203).
- 2 bis. *Besredka*. — L'Anaphylaxie et l'antianaphylaxie. L. Masson, 1917.
3. *Bloch (Marcel)*. — La Coagulabilité sanguine, mesure clinique. Thèse de Paris, 1914.
4. *Biedl et Krauss*. — Experimentelle studien uber anaphylaxie: zur charakteristik des Anaphylaktischen schocks (Zeitschr. f. Immunität. u. experim. Therapie 1910, VII, p. 205).
5. — Uber die Giftigkeit heterologer sera un kriterien der anaphylaxie (Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Therapie, 1910, VII, p. 408).
6. — Zeitschr. f. Immunitätsf, I, Orig., t. III, p. 408).
7. *Doerr*. — Zeitschr. f. Immunitätsf. I Orig, t. III, p. 181, 1909
8. *Dufour (Henri) et Crow*. — Utilisation thérapeutique du choc anaphylactique dans un cas de purpura hémorragique, chez une enfant de quatorze ans (Bull. et mémoires de la Soc. méd. des Hôpitaux, séance du 5 juin 1914, p. 979-985).
9. *Dufour (Henri), Legras et Crow*. — Bull. et mémoires de la Soc. méd. des Hôp., séance du 3 juillet 1914. p. 6 à 15.

10. *Friedberger*. — Zeitschr f. Immunitätsf. I Orig. t. IV, p. 636.
11. *Gay et Southard*. — On serum anaphylaxis in the Guinea Pig (Journ. of medical research, XVI, mai 1907, p. 143).
12. *Nicolle*. — Annales de l'Institut-Pasteur, t. XXI, avril 1907, p. 136).
13. *Otto*. — Zur Frage der serum empfindlichkeit (Munch. méd. Woch., n° 34, 1907).
14. *Pardi (M.)*. — Recherches histologiques sur le mode de se comporter des plaquettes dans l'anaphylaxie (Archives italiennes de Biologie).
15. *Pepper (O.-H.-P.)* — The diminished coagulation of the blood in anaphylactic shock in the dog (J. infect Dis. Chicago 1914, Xii, 476-881).
16. *Richet (Ch.)*. — L'Anaphylaxie (lib. Felix Alcan, 1912, 2^e édition).
17. — C. R. Soc. de Biologie, t. LXVI, p. 1005, 1909.
18. *Schürer et Strasmann*. — Zur Physiol. der Anaphylact shocks (Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. therap. Jena 1912. Orig. Xii, 143-152).
19. *De Waële (H.)*. — L'Anaphylaxie est un phénomène à la fois humoral et cellulaire (C. R. Soc. de Biolog. Paris, 1912, LXX, iii, 195-197).
20. — Sur les rapports entre la coagulation sanguine et la pression sanguine dans l'Anaphylaxie (Ztschr. f. Immunitätsf. u. exper. therap. Jena 1912, 1913. Orig. Xii, 318-329).
21. — L'action thromboplastique est générale à toutes les substances introduites dans le sang (Ztschr f. Immunitätsf. u. exper. Therap. Jena, 1913. Orig., Xii, 314-332).
22. *White*. — The Chemistry of Anaphylact. intoxication (Science N-Y. et Lancaster. Pa. 1913, XXXVIII, p. 454).
23. *Widal (P.)*. *Abrami et Brissand (Et.)*. — Sem. médic., 24 déc. 1913, p. 613.
24. — Sem. médic., 24 oct. 1914, p. 614.

25. — A propos de l'utilisat. thérapeutique du choc anaphylactique (Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. Paris, 1914, 3. S. XXXV ii, 1085-1091).
26. — Weil (P.-E.) Presse médicale, 12 août 1915.
27. Zinsser (H.). — The more recents developp. in the study of Anaphyl. phenomena. (Harsey Lect., 1914-1915. Phila. et Lond., 1915, X, 177-220).
28. Zunz (E.). — Rech. sur les modif. physico-chimiques du sang au cours de l'anaphylaxie (Ztschr f. Immunitätsf. u. exper. Therap. Jena, 1913, Orig. XVii, 47-62).



